UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 139

Traitement du cancer de la prostate par implantations intratesticulaires de Pellets d'œstrogène

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 6 Juillet 1953

par

Bernard - Edmond LE QUELLEC

Né le 8 Octobre 1928 à LAMBALLE (Côtes du Nord)

Diplômé de Medecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique

Examinateurs de la Thèse { MM. DARGET, professeur, *Président*
DE GRAILLY, professeur
LACHAPÈLE, agrégé
LANGE, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 139

Traitement du cancer be la prostate par implantations intratesticulaires de Pellets d'œstrogène

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 6 Juillet 1953

Bernard - Edmond LE QUELLEC

Né le 8 Octobre 1928 à LAMBALLE (Côtes du Nord)

Diplômé de Medecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique

Examinateurs de la Thèse { MM. DARGET, professeur, *Président*
DE GRAILLY, professeur
LACHAPÈLE, agrégé
LANGE, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIE, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL MACHEBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC

	MM
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE / MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DE PAULIS

	MM
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	N...
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FEMME

Tout mon amour à jamais.

A MON PERE

Il a su me donner un idéal.
Qu'il trouve ici toute ma tendresse et ma reconnaissance.

A NÈNE

Affectueusement.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET SŒURS

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A Monsieur le Professeur MAYER

Notre respectueuse reconnaissance pour ses conseils.

A Monsieur le Docteur BALLANGER

En témoignage de reconnaissance pour la bienveillance et les précieux conseils qu'il nous a prodigués pour l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé LANGE

Chirurgien des Hôpitaux,

Monsieur le Professeur agrégé LACHAPÈLE

Electroradiologiste des Hôpitaux,
Directeur du Centre anticancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest
Membre de la Commission du Cancer,
Membre du Conseil permanent de l'Hygiène Sociale,
Médaille Militaire,
Croix de guerre,

Monsieur le Professeur De GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre Anticancéreux),
Officier de l'Instruction Publique,
Croix des Services Militaires Volontaires,

Hommages respectueux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DARGET

Professeur de Clinique des Maladies des voies urinaires,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Qui nous a accueilli dans son service et nous a permis de consulter et d'utiliser ses documents.

Nous le remercions de sa confiance et l'assurons de notre respectueuse gratitude et de notre admiration.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LES ŒSTROGENES DE SYNTHESE

Les premières constatations de l'action du testicule sur la prostate remontent au siècle dernier.

Harvey nota que les testicules du hérisson s'atrophient pendant l'hiver et que la prostate diminue parallèlement de volume.

White remarqua que la prostate du chien castré diminue de volume.

Harvey, en 1895, obtint par la castration des résultats satisfaisants dans le traitement de l'adénome de la prostate.

A partir de 1930 différents auteurs (Harsch, Wells, Rusch, Dennison, Zuckermann et Sandys) démontrèrent l'action des œstrogènes sur le volume de la prostate, la diminution de volume de cet organe étant à peu près équivalente à celle observée à la suite de la castration. Ils constatèrent également l'action antagoniste des hormones mâles. Ces constatations furent faites à la suite d'expérimentation animale sur la souris, le rat et le singe.

Les premières constatations médicales sur le traitement du cancer de la prostate sont dues à Huggins et Clarke, qui firent paraître en juin 1940, à l'American Medical Association de New-York les résultats de leur expérimentation animale sur le chien. Ils notèrent :

1° Que l'administration d'œstrogène à un chien atteint d'hypertrophie bénigne de la prostate entraînait une atrophie des cellules épithéliales et une décroissance importante du volume de la glande.

2° Que l'administration d'hormones mâles aggrave l'hypertrophie prostatique.

En juin 1940, l'administration de dipropionate d'œstradiol en injections intramusculaires, faite à un malade atteint de cancer de la prostate, donne une guérison apparente du néoplasme.

En 1941, Herbst traite sept cas de cancer de la prostate et vingt-deux adénomes par orchiectomie bilatérale ou par les œstrogènes et obtient d'excellents résultats; diminution du volume de la tumeur, et du résidu vésical, régression des douleurs, de la dysurie et de la nycturie.

Hodges et Huggins notent la diminution de la phosphatase acide sous l'action des œstrogènes et son augmentation par l'administration d'androgènes.

En 1942, Kearns (W.-M.) traite 37 cas de cancer prostatique avec et sans métastases par les œstrogènes et obtient d'excellents résultats.

Dean fait les mêmes constatations sur 40 cas de néoplasme de la prostate.

Nesbit et Cummings, après essais du traitement par les œstrogènes de synthèse ne contestent pas la valeur du traitement hormonal mais, avec un certain recul, ils constatent des récidives.

Gutmann insiste sur ces échecs à retardement, sur lesquels le traitement par les œstrogènes de synthèse reste sans effet.

Heckel et Kretschmer, Schenken, Burns et Kahle ont été les premiers à pratiquer des biopsies au cours du traitement hormonal, et ont suivi l'évolution histologique du néo sous son influence.

En 1943 Huggins a démontré le rôle primordial des hormones mâles et des phosphatases ainsi que leur relation réciproque dans le cancer de la prostate.

Après la Libération, les chercheurs français se sont également lancés dans ces nouveaux essais thérapeutiques.

Dès 1944 le Professeur Darget fait paraître dans le « Journal d'Urologie » un article dans lequel il montre les résultats

obtenus par le traitement hormonal sur un certain nombre de cancéreux prostatiques traités dans son service.

Decoux, en Belgique, étudie cette nouvelle thérapeutique par les œstrogènes, ainsi que Fergusson en Angleterre.

Gouverneur, Dufour et Dossot se lancent également dans le traitement hormonal du cancer de la prostate.

A partir de 1945 l'élan est donné et de nombreux travaux tant en France qu'à l'étranger, commencent à être publiés.

Palazzoli montre les « véritables résurrections » dues au traitement par les œstrogènes.

R.-I. Peck montre l'action des œstrogènes et de la castration sur les métastases osseuses, la phosphatase sanguine et la sédimentation globulaire.

Herger et Sauer, en février 1945, révèlent l'action des œstrogènes et de la castration, isolés ou associés, sur 130 cas de cancer prostatique.

Depuis 1946, la question a été examinée à fond par les urologues français : De Gennes et Laroche, Cibert, Fey et Lang.

Dans le « Journal d'Urologie » de février 1951, le Professeur Darget a fait une mise au point du traitement hormonal du cancer de la prostate. Excellente action le plus souvent, mais rechutes fréquentes sur lesquelles les œstrogènes restent sans effet, rechute due à la persistance, malgré le traitement, de plages néoplasiques dans la prostate. Il signale de plus le danger des traitements hormonaux intempestifs sans diagnostic positif de cancer absolu et la nécessité pour le malade de posséder une fiche sur laquelle sont inscrites les doses d'œstrogènes déjà reçues.

L'action du traitement hormonal du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse n'est donc plus à démontrer aujourd'hui.

Les résultats obtenus par ce nouveau mode de traitement, depuis les travaux de Huggins et Clarke, publiés en juin 1940, sont la preuve que l'arsenal thérapeutique du cancer de la prostate s'est enrichi d'un nouvel élément de valeur; chirurgie,

radiothérapie, radiumthérapie et thérapeutique hormonale sont désormais les armes dont nous disposons pour lutter contre ce cancer dont le traitement était jusqu'ici fort décevant, pour trois raisons :

1° Diagnostic souvent tardif, le cancer ayant déjà tellement évolué qu'il dépasse fréquemment les ressources offertes par la chirurgie, du moins en ce qui concerne l'exérèse totale, et le chirurgien est contraint de se rabattre sur un traitement palliatif (résection endoscopique simple, combinée à la radiothérapie, radiumthérapie par voie haute transvésicale, par voie basse périnéale, ou par voie urétrale au moyen d'une sonde porte-radium).

La radiumthérapie, selon le Professeur Darget, qui en est le principal adepte en France, donne des résultats dans l'ensemble assez heureux : « innocuité du traitement, faible mortalité, résultats obtenus, constituent un encouragement à recourir à ce mode de traitement », nous dit le Professeur Darget.

2° Le cancer prostatique est à la fois ostéophile et lymphophile, et même, quand la tumeur est extirpable en entier, elle présente souvent une adénopathie satellite qui se trouve en dehors de l'aire opératoire. Malgré la radiothérapie post-opératoire, cette adénopathie conditionne fréquemment une évolution défavorable aboutissant à la carcinose prostato-pelvienne.

3° L'exérèse de la prostate est difficile à réaliser, car « elle est moins une glande qu'un carrefour ».

Ces trois raisons nous montrent que, malgré l'habileté des chirurgiens, malgré les progrès de la radiothérapie, malgré les différentes techniques de thérapeutique par le radium mises au point à Bordeaux par le Professeur Darget, les résultats du traitement du cancer de la prostate restaient assez décevants. Denis le montre par une statistique parue dans le « Journal d'Urologie » n° 1 de février 1952.

Survie : %

Avant les œstrogènes : 2 ans, 19 %; 3 ans, 12 %; 4 ans, 11 %.

Depuis les œstrogènes : 2 ans, 54 %; 3 ans, 50 %; 4 ans, 45 %.

Il semble, selon d'autres auteurs, que les résultats soient loin d'être aussi optimistes (Cibert).

Le traitement par les œstrogènes de synthèse ne commença à être appliqué en France qu'après la Libération. D'emblée, les résultats obtenus permirent les plus grands espoirs. Résultats cliniques, radiologiques et surtout anatomopathologiques.

De Gennes, dans « La Semaine des Hôpitaux » du 21 avril 1946, nous dit :

Douleurs : diminuent rapidement et tendent à s'annuler en 1 à 5 jours. Aussi bien les douleurs locales par compression que les douleurs à distance par métastases.

Etat général : il s'améliore très vite; on a vu des reprises de poids allant jusqu'à 25 kilos en quelques semaines. Le malade reprend des forces rapidement.

Signes urinaires : ils s'amendent vite; la dysurie, la pollakiurie nocturne, l'obstruction urétrale, le résidu urinaire tendent à s'annuler. Le plus souvent on peut enlever la sonde. Au toucher rectal on constate une disparition des nodules néoplasiques et une diminution du volume de la glande.

Métastases osseuses : elles s'accompagnent d'une augmentation des phosphatases acides. En associant l'orchiectomie bilatérale aux œstrogènes de synthèse, on constate rapidement une diminution des douleurs osseuses, une disparition plus ou moins rapide des signes de décalcification, et même la guérison des signes neurologiques.

Colonies ganglionnaires : celles du poumon diminuent et tendent à s'annuler en un à deux mois, même les métastases miliaires disséminées.

L'œdème des membres inférieurs qui est dû aux métastases ganglionnaires, disparaît.

L'anémie est améliorée, **la sédimentation** tend vers la normale.

Histologie des cellules cancéreuses (Heckel et Kretschner) :

Les biopsies intra-urétrales montrent une altération des cellules néoplasiques avec dégénérescence hydropique. Le toucher rectal constate une diminution parallèle du volume de la prostate et de l'induration périprostatique.

Pour Kahle et Schenken, il existe plusieurs stades dans l'altération des cellules néoplasiques :

1er stade : arrêt des mitoses, diminution de taille des noyaux, condensation de la chromatine nucléaire.

2e stade : la base de la cellule se creuse de vacuoles, les noyaux deviennent picnotiques et se rompent, les membranes cellulaires disparaissent.

3e stade : on ne voit plus que le stroma, la cellule est envahie par du tissu fibreux et le pigment disparaît.

Donc véritable dégénérescence du tissu néoplasique sous l'action du traitement hormonal.

Mais il persiste, même quand la prostate a repris son volume normal, de véritables îlots néoplasiques qui expliquent la récidive quand le trait hormonal, comme nous le verrons, cesse à la longue son action.

Conduite du traitement.

On a d'abord employé la folliculine; elle fut vite abandonnée car elle était peu active. Le produit le plus utilisé à l'heure actuelle est le di-éthyl-stilboestrol, découvert par Dodds, Goldberg, Lawson et Robinson à partir de l'anol. On emploie également le dienoestrol et l'hexoestrol dont l'action est à peu près semblable; ces hormones sont habituellement administrées « per os »; on emploie quelquefois le distilbène injectable pour renforcer l'action du médicament ou pour éviter les intolérances observées assez souvent par la voie digestive.

Le traitement doit obligatoirement obéir à certaines règles :

1° Continuité absolue du traitement.

Si, au cours de la conduite du traitement, on observe un arrêt on assiste rapidement à une extension en coup de fouet

du cancer; on peut restreindre la dose, mais non stopper l'administration du distilbène.

2° **Le traitement est fait de cures d'assaut et de cures d'entretien.**

La cure d'assaut initiale comprend une administration de distilbène de 20 à 30 mg. par jour; dans certains cas, on peut aller jusqu'à 50 et même 100 mg.; ce traitement d'assaut est poursuivi pendant une quinzaine de jours.

La cure d'entretien qui lui fait suite est d'une conduite thérapeutique faisant une plus large part aux cas particuliers. On descend à 15 mg. par jour et en moyenne; on finit par une dose quotidienne de 5 à 10 mg., quelquefois moins.

Cette cure d'entretien tient compte :

de l'état local,

de l'état général : il est presque toujours très amélioré mais cette amélioration diminue à la longue avec l'action du traitement,

de la réaction mammaire,

de la réaction testiculo-génitale,

des métastases.

Etat local : très variable; rétrocession différente suivant le type et l'extension du cancer. Lésions multiples et prenant la glande en masse; lésion unique et localisée; atteinte glandulaire et péri-prostatite. Mais toutes les formes s'améliorent, même une carcinose prostato-pelvienne, au bout d'un temps plus ou moins long, certaines formes demandant des mois pour rétrocéder.

Métastases : elles obéissent toujours plus ou moins et plus ou moins longtemps; la douleur diminue pendant un à trois ans puis l'action du distilbène s'use, elles reprennent et on aboutit à la cachexie finale à moins que le malade ne soit emporté par une affection intercurrente.

Action sur les images osseuses : moins fidèle que sur les douleurs.

Réactions endocrines :

Réaction testiculo-génitale : sur 6 malades, Lang constate 4 atrophies testiculaires, 3 disparitions de la vie génitale, 1 type féminin. Ces cas sont de bon augure et incitent à continuer le traitement en diminuant un peu les doses quotidiennes de distilbène.

Réaction mammaire : pour Lang, elles sont positives dans trois quarts des cas. Sur 20 malades, il constate 9 hypertrophies mammaires, 9 sensibilité des seins et 4 mastites véritables. Ces résultats sont d'une valeur pronostique favorable quant à l'action du distilbène.

Nouvelles cures d'assaut.

Si les signes locaux persistent ou si l'on constate une reprise des phénomènes locaux, il faut compenser l'usure du traitement par une augmentation des doses, jusqu'à 100 mg./jour. Ces succès sont loin d'être constants. Tel malade guéri de rétention aiguë par le distilbène revient à nouveau pour rétention aiguë; il faut souvent faire une résection, car même à de fortes doses, le distilbène n'agit plus. Après la résection, on note assez souvent un renouveau d'action du traitement hormonal que l'on emploie comme nouvelle cure d'entretien.

Le problème des nouvelles cures d'assaut se pose surtout dans les formes métastatiques; dans ce cas se pose aussi le problème de la castration.

Il est à noter qu'à la période terminale de la maladie, quand le distilbène n'agit plus, en changeant d'œstrogène on peut obtenir une nouvelle amélioration.

Les résultats de cette thérapeutique hormonale nous montrent que les espoirs fondés sur ce nouveau mode de traitement n'ont pas été déçus. Encore ne sont-ils pas parfaits et tout naturellement on en est arrivé à envisager des traitements associés : œstrogènes et chirurgie, œstrogènes et radiothérapie, œstrogènes et radiumthérapie, œstrogènes et castration bilatérale.

L'action des œstrogènes, en effet, met en évidence pour

la première fois la directe incidence de l'action d'une hormone sur le développement d'un cancer. Elle démontre de plus l'origine hormonale de certaines néoplasies; dans le cas du cancer de la prostate testostérone en excès ou modifiée dans son équilibre vers 50 ans ou après 50 ans, aggravant ou provoquant le cancer d'une glande mâle dont le développement même est lié à la testostérone. Il en est de même chez la femme pour le cancer du sein.

BASES EXPERIMENTALES DU TRAITEMENT PAR L'INCLUSION DE PELLETS INTRATESTICULAIRES

Les résultats du traitement par les œstrogènes « per os » ou en injections ne sont pas aussi optimistes que le prétend Denis dans la statistique citée plus haut. La majorité des auteurs est d'accord pour affirmer que les œstrogènes entraînent une survie supérieure à celle observée jusqu'alors de 2 à 3 ans au maximum. La reprise de l'évolution du cancer est due à la persistance, malgré le traitement, de plages néoplasiques prostatiques.

Le malade qui, dès le début du traitement, a vu disparaître tous les signes qui l'ont amené à consulter (dysurie, pollakiurie, rétention), les voit réapparaître quinze à dix-huit mois plus tard. Pourquoi ? Parce que l'action inhibitrice des œstrogènes sur la formation des androgènes n'a pas été poussée à fond, et n'a pu qu'arrêter et faire rétrocéder le développement du cancer, sans le détruire complètement.

Nous avons énuméré plus haut les différentes thérapeutiques concomitantes mises en action pour compléter l'œuvre des œstrogènes. Nous ne nous étendrons pas sur les méthodes physiothérapiques qui débordent le cadre de cette thèse. L'idéal serait non seulement de faire jouer l'antagonisme œstrogènes-androgènes, mais encore d'entraver par tous les moyens possibles la formation des androgènes responsables du développement du cancer. Destruction de la glande interstitielle du testicule, principale source d'hormone mâle, par la castration bilatérale ; surrénalectomie subtotale avec restitution de sa fonction par la cortisone, ou irradiation des surrénales, également

sources d'hormone mâle; irradiation de l'hypophyse dans le but d'inhiber les gonado-stimulines.

Nous nous heurtons ici à de nombreuses difficultés. La destruction totale des surrénales ne va pas sans entraîner des désordres métaboliques importants, de même que l'irradiation hypophysaire. Nous sommes donc limités dans notre action sur ces deux glandes. Il n'en est pas de même en ce qui concerne la castration bilatérale. Ce geste opératoire n'entraîne pas de troubles; mais ici, c'est au psychisme du sujet que nous nous heurtons. Le malade n'envisage pas sans angoisse la perte de ses testicules et par là même de sa fonction génitale surtout lorsqu'il s'agit d'un homme n'ayant pas ou ayant à peine dépassé la cinquantaine.

Nous entrons ici dans le vif du sujet de cette thèse. S'inspirant des travaux de Burrows : « Biological actions of Sex Hormones » et de J.-H. Gaarenstroom et S.-E. de Jongh « Contribution tot the Knowledge of the Influences of Gonadotropic and Sex Hormones on the gonads of rats », le Professeur Mayer, par expérimentation animale, constata que l'injection de microcristaux d'œstrogènes dans les testicules du rat entraînait une destruction de la glande interstitielle, source de 17 cétostéroïdes.

A la suite de ces expériences, le Professeur Darget, en collaboration avec le Professeur Mayer et le Docteur Ballanger, eut l'idée de combiner à la fois l'action des œstrogènes et de la castration bilatérale, en faisant des implants de pellets d'œstrogènes directement dans les testicules du malade.

Cette méthode, dont nous verrons plus loin l'innocuité et l'action importante sur le néoplasme, permet en outre au malade de conserver l'illusion de garder ses testicules intacts, effet psychologique dont l'intérêt n'est pas des moindres.

Ce nouveau mode thérapeutique est employé depuis un an dans le service du Professeur Darget à Bordeaux. Le Professeur Darget, le Professeur Mayer et le Docteur Ballanger ont fait paraître une observation d'un malade atteint d'un cancer

de la prostate, entré à l'hôpital du Tondu en rétention aiguë. Le traitement habituel par les œstrogènes de synthèse s'étant montré peu efficace, ils eurent recours à une implantation d'un pellet de 100 mg. de stilbœstrol dans chaque testicule. Cette observation fut publiée dans « La Presse Médicale » du 22 novembre 1952. Les résultats de ce traitement furent excellents. Nous reparlerons de cette observation qui, accompagnée de quelques autres observations de malades traités de la même façon depuis un an, constitue le fond de cette thèse.

Les bases expérimentales du traitement du cancer de la prostate par l'inclusion de pellets d'œstrogènes intratesticulaires ont donc été vérifiées par la clinique. Quelle doit être la conduite thérapeutique actuelle ?

Deux solutions s'offrent à nous :

— Soit suivre la thérapeutique classique par les œstrogènes « per os » ou en injections et ne pratiquer les inclusions de pellets qu'ultérieurement, lorsque les œstrogènes ont épuisé leur action ;

— Soit pratiquer directement l'inclusion de pellets, aussitôt que le diagnostic a été établi. Nous en serons quittes, comme nous l'enseigne le Professeur Darget, à établir la mise en action supplémentaire d'un traitement œstrogénique par voie générale si cela devient nécessaire. En effet, la résorption du pellet est assez lente. La nécessité de ce traitement supplémentaire repose sur la courbe d'élimination des 17 cétostéroïdes.

Cette dernière solution nous semble préférable car elle met immédiatement en œuvre l'action du pellet sur la destruction de la glande interstitielle, source des androgènes. Il s'agit de plus d'une intervention d'une innocuité absolue qui présente encore l'avantage de ne pas exercer sur le malade un effet psychologique désastreux.

TECHNIQUE OPERATOIRE

Anesthésie locale.

Asepsie large des téguments.

Incision scrotale médiane de 5 cm.

Sur chaque bourse on recherche le testicule qui est immobilisé par la main gauche de l'opérateur.

La vaginale étant ouverte, on incise soigneusement l'albuginée sur 1 cm. environ et on fait une biopsie du tissu testiculaire faisant saillie.

Inclusion du pellet, suivie de la suture de l'albuginée et de la fermeture de la vaginale.

Même mode opératoire pour l'inclusion du deuxième pellet du côté opposé.

Suture de la peau au fil de lin.

Les suites opératoires sont constamment excellentes; sans infection ni élimination.

Le malade se lève le cinquième jour; le port d'un suspensoir est nécessaire pendant quelques jours. Il quitte la clinique le septième jour après ablation des points.

On peut faire une biopsie testiculaire quelques semaines plus tard; cette biopsie montre la dégénérescence de la lignée séminale et de la glande interstitielle.

OBSERVATIONS

Observation I.

Publiée par MM. les Professeurs Darget et Mayer, en collaboration avec le Docteur Ballanger, dans La Presse Médicale *du 22 novembre* 1952.

Malade de 70 ans. Entre à l'hôpital du Tondu pour rétention aiguë. A l'examen, on note un cancer de la prostate très étendu.

Traité par les œstrogènes qui se montrent peu efficaces.

En mars 1952, implantation dans chaque testicule d'un pellet de 100 mg. de stilbœstrol.

Au bout de 15 jours :

Elimination des 17 cétostéroïdes : 0.

La tumeur a considérablement diminué de volume.

La miction spontanée réapparaît.

L'état général est très amélioré.

A la fin mai :

Castration pour examen anatomo-pathologique.

Le pellet pèse encore 67 mg.

Biopsie testiculaire.

1. Examen n° 6.688, avant l'implantation.

Tubes séminifères assez nombreux, avec vitrée épaissie.

Dans la plupart des tubes, lignée séminale active représentée par de nombreux spermatocytes.

Glande interstitielle formant par endroits des plages de cellules assez volumineuses à noyau rond et à cytoplasme acidophile : absence de cristaux de Reinke.

En résumé : lignée séminale et glande interstitielle assez bien représentées morphologiquement.

2. Testicule ayant sdbi l'implantation de pellet ': examen n° 6.715.

Le testicule opéré a été sectionné suivant son grand axe et ses

deux moitiés ont été respectivement fixées au liquide de Boin et au formol. L'implant d'œstrogène, facilement retrouvé, a été extirpé pour éviter sa disparition au cours des passages dans les alcools et le toluène. Sa forme est restée semblable à celle du pellet primitif, mais son poids a diminué (68,2 mg.); la quantité d'œstrogène résorbée est donc de 31,8 mg.

A l'examen histologique : le testicule présente une albuginée épaissie, fibreuse. Les tubes séminifères, très diminués de taille, portent une vitrée scléreuse très épaissie, repoussant l'épithélium séminal réduit au seul syncytium sertolien : celui-ci se présente tantôt sous forme d'un mince liseré épithélial, tantôt sous forme d'un massif plus important avec stratification nucléaire. Quelques tubes sont complètement sclérosés et n'hébergent plus d'épithélium séminal; dans l'immense majorité des tubes séminifères, la lignée séminale a complètement disparu : par endroits l'existence de plasmodes plurinucléés témoigne de la dégénérescence des éléments germinaux.

La glande interstitielle est très involuée; à peine visible entre la plupart des tubes, elle forme en de rares endroits des plages constituées de cellules de Leydig lymphocitiformes, pauvres en cytoplasme à noyau chromophile et irrégulier. La région occupée par l'implant d'œstrogène est entourée d'une coque fibreuse ne présentant pas le moindre signe d'infection, et à proximité de laquelle les tubes sont très atrophiés. A distance de l'implant deux foyers formés de cellules réactionnelles macrophages, histiocytes, lymphocytes et plasmocytes, avec par endroits des polynucléaires neutrophiles abondants. L'épididyme est très atrophiée et son épithélium ne présente aucun signe d'activité glandulaire.

En conclusion : testicule complètement atrophié. Tubes séminifères avec vitrée très scléreuse et lignée séminale pratiquement inexistante. Glande interstitielle très involuée ne présentant plus, dans les territoires où elle est visible que des cellules petites et dépourvues d'activité sécrétoire.

Observation II

M. L..., 72 ans, entre en rétention à l'hôpital du Tondu en fin décembre 1952.

A l'examen on note une prostate petite, dure et suspecte. On commence un traitement par les œstrogènes de synthèse; « per os » 30 mg. par jour; ce traitement amène une sédation de la rétention mais le taux des 17 cétostéroïdes reste à 5 mg. 5.

Début janvier 1953, on pratique l'inclusion d'un pellet de 150 mg. dans chaque testicule.

Le malade revu en mai est en excellent état.

Pas de douleur, prostate plate, miction totale, et 17 cétostéroïdes à 2 mg.

Actuellement : l'état général reste excellent. La prostate a encore diminué de volume, le taux des 17 cétostéroïdes n'a pas varié.

Observation III.

M. X..., 78 ans.

Volumineux néo de la prostate; au toucher rectal, on note un noyau induré et volumineux dans chaque lobe prostatique. Il entre à la clinique en rétention complète. Un traitement par œstrogènes « per os » amène la fin de la rétention.

Revu un mois et demi plus tard, le noyau du lobe droit a disparu mais persistance du nodule induré à gauche.

Castration droite le 12 mai 1953 et inclusion d'un pellet de 200 mg. d'œstrogènes dans le testicule gauche.

Etat actuel : le nodule gauche a disparu presque totalement. Aucun trouble fonctionnel. Miction complète.

Observation IV.

M. T..., 48 ans.

Néo prostatique avec métastases de L3 L4 et de l'os coxal droit.

Les douleurs intenses subies par le malade sont traitées par cordotomie. Amélioration légère des signes fonctionnels.

Le 15 février 1953, castration droite et inclusion d'un pellet de 200 mg. dans le testicule gauche.

Le taux des 17 cétostéroïdes tombe de 8 à 5 mg. par 24 heures.

Fin mars 1953, surrénalectomie droite et traitement par cortisone.

Actuellement, l'état général est bon; les douleurs ont pratiquement disparu et le taux des 17 cétostéroïdes est tombé à 1 mg. 5.

Observation V.

M. P..., 67 ans.

Néo de la prostate diagnostiqué et soigné depuis deux ans. Les œstrogènes, employés suivant la technique habituelle, ont épuisé leur action après avoir entraîné une mammite.

A la fin de 1952 on note : prostate suspecte; signes cliniques de néoplasme, état général mauvais.

Implantation bilatérale de pellets de 150 mg.: en quinze jours, amélioration nette.

Revu depuis trois fois à intervalle d'un mois; les résultats se maintiennent.

Actuellement : signes fonctionnels meilleurs; diminution du volume de la prostate; miction complète.

Observation VI.

M. B..., 65 ans.

Entre en clinique le 29 mars 1952 pour miction incomplète et pollokiurie.

Au toucher rectal : prostate suspecte, légèrement volumineuse et noyau induré du lobe gauche.

La radio et la résection biopsique confirment le diagnostic de néoplasme prostatique.

Implantation de 4 pellets d'œstrogènes dans la première semaine d'avril.

En trois semaines, amélioration de tous les signes cliniques; la miction devient normale et le taux des 17 cétostéroïdes tombe de 6 à 2 mg. 5 par 24 heures.

Le malade revu plusieurs fois depuis est toujours en excellent état.

Observation VII.

M. C..., 65 ans.

Néo de la prostate diagnostiqué cliniquement et radiologiquement.

Le taux des 17 cétostéroïdes le 27 décembre 1952 est de 8 mg. par 24 heures.

Implantation de deux pellets le 2 janvier 1953.

Appareil rectal porte-radium de 20 mg. pendant trois jours. Trois semaines plus tard, le taux des 17 cétostéroïdes est à 2 mg.

Etat actuel parfait.

Le taux des 17 cétostéroïdes est à 1 mg. 5.

Observation VIII

M. D..., 73 ans.

Entre à la clinique le 23 avril 1952 en rétention complète.

Sondage; diagnostic clinique de néo de la prostate confirmé par la radio. Taux des 17 cétostéroïdes : 2 mg.

Le 1er mai 1952, implantation de 4 pellets de 100 mg.; suites excellentes, pas de variations du taux des 17 cétostéroïdes mais diminution du volume de la prostate et amélioration de l'état général. Ces résultats se maintiennent 6 mois.

Le malade est décédé de rupture d'anévrisme de l'aorte.

Observation IX.

M. A..., 68 ans.

Néo prostatique confirmé par la résection endoscopique.

Implantation de 4 pellets le 18 novembre 1952.

Suites excellentes; les 17 cétostéroïdes tombent de 4 mg. à 1 mg. 5.

Etat actuel parfait.

Observation X.

M. C..., 69 ans.

Entre à l'hôpital du Tondu en rétention complète le 21 mars 1952. Le diagnostic de néoplasme de la prostate est confirmé.

Le 19 avril 1952, implantation de 2 pellets d'œstrogènes intra-testiculaires.

Depuis : résidu nul; disparition des douleurs; miction normale. Le taux des 17 cétostéroïdes est tombé de 7 à 1 mg. 5.

Etat actuel excellent.

Observation XI.

M. L..., 64 ans.

Entre au Tondu pour pollakiurie confinant à l'incontinence avec polyurie.

Le malade a eu une hématurie totale huit mois auparavant.

A son entrée à l'hôpital, le 26 janvier 1952 douleur rénale vive; le sondage ramène un résidu de 250 cc. Donc incontinence et abondant résidu.

Au toucher rectal : prostate dure avec noyau induré à gauche; disparition du sillon médian; la prostate est mal limitée en haut.

Le 14 février 1952, inclusion d'un pellet de 100 mg. dans chaque testicule.

16 jours après, le malade urine normalement, mais garde une certaine pollakiurie nocturne; le volume prostatique est nettement diminué.

1er février 1952, avant tout traitement : 17 cétostéroïdes 9 mg.; phosphatase acide, 1,8 unités Bodanski.

27 février 1952 : 17 cétostéroïdes, traces; phosphatase acide, une unité Bodanski.

Le malade, revu à plusieurs reprises depuis, se porte très bien.

Observation XII.

M. P..., 78 ans.

Entre au Tondu en rétention complète le 13 juin 1952.

Depuis deux ans, il souffre de dysurie, douleurs à la miction et pollakiurie.

Au toucher rectal, prostate très dure et augmentée de volume. Le taux des 17 cétostéroïdes est à 3 mg. 5.

Le 19 juillet 1952 : implantation de 2 pellets de 100 mg.

Le 13 août 1952 : surrénalectomie unilatérale.

En mars 1953, bon état général, pas de troubles fonctionnels. Taux des 17 cétostéroïdes : 1 mg.

Observation XIII.

M. F..., 59 ans.

Entre au Tondu pour pollakiurie (10 minutes) et dysurie en avril 1952.

Au toucher rectal : prostate petite, dure, lobe droit un peu plus volumineux; bien limitée latéralement.

Pas de résidu. 17 cétostéroïdes à 4 mg. 5.

Inclusion de 2 pellets de 100 mg. en avril 1952.

Revu en novembre 1952. Bon état général, prostate normale, pas de troubles fonctionnels. Taux des 17 cétostéroïdes : 0.

Observation XIV.

M. B..., 76 ans.

Entre au Tondu le 28 juin 1952 en rétention complète.

Au toucher rectal, prostate augmentée de volume, surtout le lobe gauche; dureté ligneuse; bien limitée latéralement.

Le 9 juillet 1952 : implantation de 2 pellets.

Le 21 juillet 1952 : sédation des troubles fonctionnels; diminution du volume de la prostate, résidu nul.

Actuellement : très bon état général.

COMMENTAIRES

M. le Professeur Darget concluait son observation publiée dans « La Presse Médicale » du 22 novembre 1952 par ces mots:

« Dix cas de cancer de la prostate ont été traités de la même façon depuis : la tolérance est parfaite; les résultats, quoique manquant de recul, sont satisfaisants, particulièrement en ce qui concerne la prostate et l'état général. On n'hésite pas à le faire dans les cas graves de cancer de la prostate où le traitement général par les œstrogènes de synthèse ne donne que peu de résultats. Toutefois, on ne peut encore l'ériger en méthode systématique du cancer de la prostate.

La preuve cependant est faite de son innocuité absolue. L'atrophie totale de la glande séminale qui porte à la fois sur les cellules de la lignée séminale et sur la glande interstitielle en est l'intérêt majeur; il apparaît supérieur à la simple orchiectomie, par sa facilité d'exécution et par le respect de l'aspect extérieur du testicule. De plus, les œstrogènes inclus y exercent une action supplémentaire. Le fait qu'un tiers seulement du pellet d'œstrogènes ait été résorbé en trois mois demande la mise en action supplémentaire d'un traitement œstrogénique par voie générale, dont la nécessité repose sur la mesure de l'élimination des 17 cétostéroïdes.

Nous n'avons rien à ajouter à cette conclusion si ce n'est qu'avec le recul actuel l'efficacité de cette thérapeutique semble se confirmer. Le traitement du cancer de la prostate par les inclusions de pellets intratesticulaires paraît pouvoir être appliqué dans tous les cas de cancer de la prostate, à condition que le malade soit soumis à une surveillance médicale suivie, en particulier en ce qui concerne la courbe d'élimination des 17 cétostéroïdes.

Des biopsies testiculaires faites après inclusions de pellets et après traitement œstrogénique par voie générale, il résulte que les lésions d'atrophie sont beaucoup plus marquées après inclusions de pellets. Mais contrairement à ce que l'on pourrait croire en voyant la supériorité d'action de la thérapeutique par pellets sur la source d'hormones mâles, les réactions de mammite si fréquemment observées au cours du traitement œstrogénique habituel, réactions combien gênantes pour le malade, sont beaucoup moins marquées dans les cas de traitement par inclusions de pellets de stilbœstrol.

Le traitement du cancer de la prostate continue à évoluer de jour en jour; une nouvelle tendance se fait actuellement sentir. On sait que la prostate exerce une action endocrinienne par une enzyme déphosphorisante, la phosphatase acide (Albeaux-Fernet). A l'état normal, la prostate contient d'assez importantes quantités de phosphatases acides : 500 à 2.500 unités gr. Cette enzyme est fabriquée par les cellules épithéliales de la glande et sa production est en rapport avec l'activité androgène

Chez les cancéreux prostatiques, ce taux atteint des proportions considérables. Il peut passer de 3 unités (chiffre normal), à 500 fois plus. De même, le taux de la phosphatase acide du sérum est très augmenté dans le cancer de la prostate; il est diminué par l'action des œstrogènes ou par la castration bilatérale.

On peut se demander, en voyant ceci si la prostate ne sécrète pas un produit endocrinien qui jouerait un rôle dans le développement du cancer de la prostate; d'où l'idée d'injecter directement dans la prostate des œstrogènes qui « in loco » inhiberaient le développement du cancer. Deux théories s'affrontent :

1. Les œstrogènes injectés « in loco » inhiberaient des stimulines prostatiques hypophysaires;

2. Les œstrognèes agiraient directement sur le cancer.

Des essais de traitement par cette nouvelle technique sont actuellement en cours dans le service du Professeur Darget, au Tondu.

CONCLUSIONS

Le traitement du cancer de la prostate par l'inclusion de pellets d'œstrogènes intratesticulaires présente de nombreux avantages.

1. Action des œstrogènes sur l'évolution du néo-prostatique, action semblable à celle obtenue par l'administration d'œstrogènes « per os » ou en injection. Il est à noter, toutefois, qu'avec le recul que nous possédons actuellement, nous notons des résultats au moins aussi intéressants avec une quantité d'œstrogènes moindre.

2. Destruction de la source testiculaire d'androgènes. L'inclusion des pellets d'œstrogènes intra-testiculaires combine ainsi l'action des œstrogènes employée suivant la technique habituelle et celle de la castration. Les résultats de l'inclusion et son innocuité absolue présentent une solution hautement plus élégante.

3. Reprise de l'action des œstrogènes qui a été épuisée par un traitement prolongé « per os » ou en injections; reprise qui, dans certains cas, dure depuis huit mois.

4. Résultats sur tous les troubles engendrés par le cancer, aussi bien locaux que généraux. Action efficace sur les douleurs des métastases; chute rapide et prolongée du taux des 17 cétostéroïdes qui témoigne de l'efficacité de ce traitement.

5. Action supérieure à celle des œstrogènes habituellement employés, dans les cas de néoprostatique ayant déjà très évolué et ne répondant pas ou peu aux œstrogènes « per os » ou en injections.

6. Enfin, il semble que la réaction mammaire si fréquente à la suite du traitement par les œstrogènes soit moins marquée dans les cas de thérapeutique par inclusions de pellets intratesticulaires.

Nous apportons pour appuyer ces conclusions, 14 observations détaillées.

SERMENT

En presence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure puissé-je avoir un sort contraire.

VU

Le 22 juin 1953.

Pour le Doyen,

L'Assesseur :

R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :

DARGET.

Vu et permis d'imprimer

Bordeaux, le 27 juin 1953

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL. — Thèse de Bordeaux, 1951.

ADAMI (G.). — Règles actuelles du traitement du cancer de la prostate : thérapeutique par les œstrogènes. *Minerva Chir.*, 1947, II, n° 3, pp. 115-122.

BICKEL (G.). — Hormone et cancer prostatique. *Sem. des Hôp.*, Paris, n° 1, janv. 1947, p. 33.

BLANCHOT. — Les effets du traitement hormonal sur l'aspect histologique du cancer de la prostate. 44e Congrès Franç. 1950, p. 411.

BLANCHOT, BONNARD, LEGER, BERGE. — Variation histologique du cancer de la prostate après traitement hormonal. *Bordeaux Chir.*, 4 oct. 1950, 163.

BRUSSELMANS. — Traitement du cancer de la prostate par le di-éthyl-stilbœstrol. *Bruxelles Méd.*, n° 8, 23 nov. 1947, p. 240.

BURROWS (H.). — Biological actions of Sex. Hormones. *Cambridge Univ. Press*, 1949, p. 338.

BUTENAUD. — Sur l'importance physiologique de la folliculine et des œstrogènes de synthèse dans le développement du cancer du sein et dans le traitement du cancer de la prostate. *Deuts. Medici. Wochen. An.* 75, n° 6, I, 50.

CIBERT. — Résultats du traitement du cancer de la prostate. *Journ. d'Urol.*, n° 9, 1949, pp. 705-710.

CLARK (B.) et VIETS (H.). — Effets du di-éthyl-stilbœstrol sur les symptômes neurologiques du cancer de la prostate. *J.A.M.A.* 1943, n° 7, p. 499.

COLOMBINO (S.). — Sur le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes de synthèse et par la castration chirurgicale. *Urologia*, 1947, XIV, n° 1, pp. 23-30.

COSTE (F.). — Soc. Médic. des Hôp. Paris, 1945.

COUVELAIRE (R.). — Evolution des idées concernant le cancer dè la prostate et son traitement. *Paris Méd.*, 4, 8, 45.

— Cancer de la prostate et œstrogènes de synthèse; Congrès de la Journée thérapeutique de Paris, 15, 10, 47.

DARGET (R.). — Traitement actuel du cancer prostatique. *Journal d'Urol.*, mars-avril 1944, t. XXV, pp. 20-29.

— *Bulletin et mémoire de la Soc. Franç. d'Urol.*, t. X, n° 1-2.

— Le radium dans le cancer de la prostate. *J. d'Urol.*, n° 3, 4, 48.

— Traitement hormonal des affections prostatiques. *Journées Médicales de Bordeaux*, oct. 1950, p. 83.

— A propos du traitement du cancer prostatique par les œstrogènes. *Journ. d'Urol.*, 18, 11, 51.

— *Gynecologia y Urologia*, Julio 1950, n° 1.

DARGET (R.), MAYER, BALLANGER (R.). — Traitement du cancer de la prostate par l'implantation intratesticulaire de pellets d'œstrogènes. *Presse Méd.*, 22 nov. 1952.

DE GENNES. — Traitement du cancer de la prostate. *Presse Méd.*, n° 13, 31 mars 1945.

— Traitement hormonal du cancer de la prostate. *Presse Méd.*, n° 15, avril 1946.

DE JONGH. — *Acta brev.*, 1940, 10-59.

FERGUSSON (J.-D.). — Cancer de la prostate traité par les œstrogènes de synthèse. *The Lancet*, 1946, pp. 551-556.

FEY et LANG. — A propos du traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *Soc. Franç. d'Urol.*, 20 3, 1950.

GAARENSTROOM (J.-H.) et DE JONGH (S.-E.). — Contribution to the Knowledge of the influences of gonadotropic and Sex. Hormones on the gonads of rats.

GINESTIE. — Le di-éthyl-stilbœstrol dans le traitement du cancer de la prostate. *Montpellier Médical*, 1946, p. 176.

GOLDING et RAMIREZ. — *Endocrinology*, 1928, 12, 804.

GOUVERNEUR (R.) et DUFOUR (A.). — Quelques réflexions sur le traitement du cancer de la prostate. *Revue Méd. Franç.*, mars 1944.

GUTTIEREZ. — *Amer. Journ. Surgery*, 1949.

HECKEL (N.-H.) et KRETSCHNER (H.-C.). — *J.A.M.A.*, 119, 1942, p. 1.087; cancer de la prostate traité par le di-éthyl-stilbœstrol.

HERBST (W). — Les effets du dipropionate d'œstradiol et du di-éthyl-stilbœstrol sur le tissu néoplasique prostatique. *Tr. Am. Ass. Geniti Urin. Surgeons*, 34, 1941.

— Thérapeutique biochimique dans le cancer de la prostate. *J.A.M.A.*, 5 déc. 1942.

HERGER (C.) et SAVER (H.-R.). — Androgen control therapy in 130 cases on carcinoma of the prostate, *in Surgery, Gynecology and Obstetric*, vol. 80, n° 2, Febr. 1945, pp. 128-138.

HUGGINS et WEBSTER. — Dualité de la prostate humaine dans sa réponse aux œstrogènes. *J. of Urology*, n° 2, 2, 1948.

HUGGINS et CLARKE (G.). — Action de la castration et des hormones œstrogènes sur les cellules prostatiques. *Chicago Journ. Exp. Med*, 72, 1940.

KEARNS. — *Wisconsin Med. Journ.*, XLI, 1942.

KRETSCHNER (H.-C. — *J.A.M.A.*, 1943, p. 755.

KÜSS. — Traitement du cancer de la prostate. Société d'Académie de chirurgie, 16 janv. 1946. *Presse Méd.*, 1951, n° 27.

KAHLE (P.-S.), BURNS (E.-L.), SCHENKEN (J.-R.). — *Journ. of Urol.*, 48, 1942, 99.

LACOURT. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. Thèse de Paris, 1946.

LANG. — Résultats du traitement hormonal dans le cancer de la prostate. *Journ. d'Urol.*, mars 1950.

LANGERON. — Testostérone et œstrogènes de synthèse dans les manifestations urinaires d'origine prostatique. *Soc. Méd. de Lille*, 19, 1, 49.

MALAR. — Cancer de la prostate. *Soc. Franç. d'Urol.*, 19, 1, 48.

MICHON, P. GUILLEMIN, CAYOTTE. — Essai du traitement du cancer de la prostate par les implantations d'œstradiol. *Sem. des Hôp.*, 17, 10, 47.

MICHON et VYNALEK. — L'emploi du di-éthyl-stilbœstrol dans le traitement du cancer de la prostate. *Mém. d'Acad. Chir.*, séance du 12 déc. 1945, p. 481.

MOORE (C.-R.). — Proc. and intern. Congr. f. Sex. research., London, 1930, p. 293.

MOORE (G-R.), WATTENBERG (C.-A.) et ROSE (D.-R.). — *J.A.M.A.*, 13 janv. 1945. Modification de la poitrine par le di-éthyl-stilbœstrol au cours du traitement du cancer de la prostate.

NESBIT et BAUM. — Traitement endocrinien du cancer de la prostate. Etude clinique et statistique de 1.878 cas. *J.A.M.A.*, 2 août 1950.

NESBIT et CUMMINGS (R.-H.). — *J.A.M.A.*, 1944, 124, 80. — *J.A.M.A.*, 1942, 119, 1.087.

PALAZZOLI. — Traitement du cancer de la prostate par l'hormonothérapie et la castration. *Paris Méd.*, 10 août 1945.

PECK (R.-I.). — *J.A.M.A.*, vol. 127, n° 1, 6 janv. 1945, pp. 17, 18, 19.

QUEUILLE. — Thèse de Bordeaux, 1950.

RANDALL (A.). — *Journal of Urology*, 1942, 48, 706.

SANDOT. — Thèse de Bordeaux, 1946.

TRUC, LAVAL et GUILLAUME. — A propos des cancers prostatiques et vésicaux traités par les œstrogènes de synthèse. *Presse Méd.*, 1er oct. 1940.

TORTIQUE. — Thèse de Bordeaux, 1949.

WOLFROMM et LOISELEUR. — Phosphatasémie des tumeurs prostatiques. Ses variations au cours du traitement par le di-éthylstilbœstrol.